

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Analgesic and/or antiinflammatory medicaments - contg. sepd enantiomers of ketoprofen

Patent Number: DE4319438
Publication date: 1994-06-01
Inventor(s): GEISLINGER GERD DR DR (DE); BRUNE KAY PROF DR (DE)
Applicant(s):: GEISLINGER GERD DR DR (DE); BRUNE KAY PROF DR (DE)
Requested Patent: DE4319438
Application Number: DE19934319438 19930611
Priority Number(s): DE19934319438 19930611
IPC Classification: A61K31/19
EC Classification: A61K31/19
EC Classification: A61K31/19
Equivalents: AU6927294, WO9428890

Abstract

Medicaments for treating painful and/or inflammatory conditions contain ketoprofen (I), ie., 2-(3-benzoylphenyl)propionic acid, together with carriers and additives.

(I) is used in the form of previously sepd. enantiomers, either alone or as a recombined mixt., provided that the proportion of R(-)-ketoprofen (Ia) is 50-100% for treating painful conditions, and the proportion of S(+)-ketoprofen (Ib) is 50-100% for treating inflammations.

ADVANTAGE - The (Ia):(Ib) ratio can be adapted to suit the condition being treated, e.g, the proportion of (Ia) may be increased to treat acute pain with reduced gastrointestinal side effects. Recombined mixts. of (Ia) and (Ib) are stated to provide more rapid release than racemic (I).

Data supplied from the esp@cenet database - I2



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **P**entschrift
10 **DE 43 19 438 C 1**

51 Int. Cl.5:
A 61 K 31/19

21 Aktenzeichen: P 43 19 438.9-41
22 Anmeldetag: 11. 6. 93
43 Offenlegungstag: —
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 1. 6. 94

DE 43 19 438 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:

Geißlinger, Gerd, Dr. Dr., 90403 Nürnberg, DE;
Brune, Kay, Prof. Dr., 91080 Marloffstein, DE

74 Vertreter:

Zellentin, R., Dipl.-Geologe Dr.rer.nat., 80331
München; Zellentin, W., Dipl.-Ing.; Grußdorf, J.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 67061
Ludwigshafen

72 Erfinder:

gleich Patentinhaber

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE 40 28 906 C2
DE 39 38 227 C2
DE 36 39 038 A1
DE 28 09 794 A1

SUNSHINE, A. et al.: Am.Soc.Clin.Pharmacol. and
Therapeutics, Febr. 1987, PPA-4, S. 162;
MALMBERG, A. - YAKSH, T.: J.Pharmacol.Exp.
Therapeutics, Vol. 263, 1, 1992, S. 136-146;
MALMBERG, A. - YAKSH, T.: Science, Vol. 257,
28.8.92, S. 1276-1278;
BRUNE, K. et al.: Experientia 47, 1991, Birkhäuser,
Basel 1991, S. 257-261;

54 Arzneimittel auf der Grundlage von Ketoprofen zur Bekämpfung von Schmerzen und/oder Entzündungen
und/oder Fieber an Menschen und Tieren

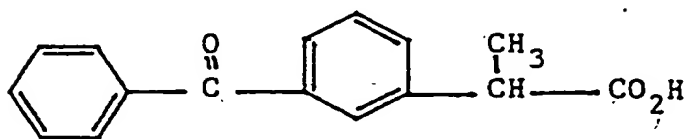
57 Arzneimittel zur Behandlung von schmerzhaften und/oder
entzündlichen Erkrankungen mit Ketoprofen, wobei die zuvor
separierten Enantiomere des Ketoprofens allein oder als
wieder zusammengefügte Mischung kombiniert mit üblichen
pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen zu Arzneimitteln
für Mensch und Tier verarbeitet werden.

DE 43 19 438 C 1

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Ketoprofen-haltige Arzneimittel, bestehend aus einer Mischung der vorher separierten Ketoprofen-Enantiomere als Wirkstoff sowie deren Herstellung, die als kontrolliert anflutende sowie beschleunigt wirkende Analgetika, Antiphlogistika und Antipyretika bei Schmerzen und/oder Entzündungen und/oder Fieber an Menschen und Tieren verwendet werden.

Ketoprofen, 2-(3-Benzoylphenyl)propionsäure der folgenden Struktur,



ist ein seit langem bekannter Arzneistoff, welcher wegen seiner antiinflammatorischen, antipyretischen und analgetischen Wirkung in großem Umfang eingesetzt wird.

Bei der chemischen Synthese fällt Ketoprofen normalerweise als Razemat an und wird in dieser Form in den verschiedenen Arzneimitteln eingesetzt. Es ist ferner bekannt, daß dieser Stoff insbesondere bei der Langzeitbehandlung von schmerzhaften und entzündlichen Prozessen erhebliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen, insbesondere gastrointestinale Irritationen oder Schädigungen (wie Ulcera, Perforationen etc.) aufweist.

Da bekannt ist, daß bei vielen pharmakologisch wirksamen 2-Arylpropionsäuren die biologische in vitro Aktivität (z. B. Prostaglandin-Synthese-Hemmung) des einen Enantiomeren größer ist als die des anderen, während die unerwünschten Wirkungen in vielen Fällen beiden Enantiomeren oder sogar dem pharmakologisch in vitro unwirksamen Enantiomeren zuzuschreiben sind, wird in der DE-A 28 09 794 vorgeschlagen, den Anteil des pharmakologisch wirksamen Enantiomeren der Arylpropionsäure gegenüber dem Razemat zu erhöhen. Entsprechende, an sich bekannte Trennverfahren werden angegeben. Gemäß dieser Literaturstelle wurden vorzugsweise die (+)-Verbindungen bzw. S-Isomeren isoliert, denen die überwiegende Aktivität zugeschrieben wurde. Pharmakologische Wirksamkeiten der Ketoprofen-Enantiomeren sind in dieser Literatur allerdings nicht angegeben.

Aus anderen Publikationen ist bekannt, daß S-Arylpropionsäuren als Analgetika einzusetzen sind. So berichten Sunshine et al. [Clin. Pharmacol. Ther., 41(2), 162 (1987)] im Fall von S-Flurbiprofen über eine stärkere analgetische Wirksamkeit nach Behandlung mit S-Flurbiprofen als mit der doppelten Menge des Razemats. Daraus wurde geschlossen, daß das S-Enantiomer der 2-Arylpropionsäuren für die analgetische Wirkung allein verantwortlich ist. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß das R-Enantiomer des Flurbiprofen analgetisch wirksam ist (Brune et al., Experientia, 47, 257—261, 1991, DE 40 28 906 C2).

Da viele R-Enantiomere von 2-Arylpropionsäuren in vivo in den optischen S-Antipoden invertiert werden, war eine eindeutige Zuordnung der beobachteten pharmakodynamischen Effekte oft unmöglich. Es wurde eher angenommen, daß die R-Isomere überwiegend nur durch Inversion zu den S-Isomeren wirken. Kürzlich publizierten Malmberg und Yaksh (Science, 257, 1276—1279, 1992; J. Pharmacol. Exp. Ther., 263, 136—146, 1992) ein modifiziertes Schmerzmodell, wo sie die Möglichkeit einer Inversion ausschließen konnten. Sie injizierten Ratten in eine Hinterpfote Formalin und beobachteten eine typische 2-phasige Reaktion. In der ersten Phase kann man eine Hypoalgesie feststellen, in der 2. Phase (10. bis 40. Minute) eine Hyperalgesie. Auch bei Menschen beobachtete man bei subkutaner Injektion von Formalin ein Brennen gefolgt von einer Hyperalgesie. Dieser Hyperalgesie kann mit 2-Arylpropionsäuren entgegengewirkt werden. Malmberg und Yaksh applizierten nun intrathekal verschiedene NSAIDs (non steroidal anti-inflammatory drugs) einschließlich der Enantiomere des Ibuprofen. Eine Inversion von R-Ibuprofen in S-Ibuprofen (intrathekale Applikation) fand nicht statt, demzufolge ist die pharmakodynamische Wirksamkeit den Enantiomeren eindeutig zuzuordnen. R-Ibuprofen war in diesen Untersuchungen im Gegensatz zu S-Ibuprofen nahezu nicht antihyperalgetisch wirksam, obwohl in früheren Untersuchungen R-Ibuprofen (aufgrund der Inversion zu S-Ibuprofen bei systemischer Applikation) genauso gut analgetisch wirksam war wie S-Ibuprofen.

Mit dem von Malmberg und Yaksh beschriebenen modifizierten Schmerzmodell konnte jedoch die analgetische Wirksamkeit von R-Flurbiprofen, wie in Experientia, 47, 257—261, 1991, beschrieben, bestätigt werden (Vortrag William J. Wechter, 22.04.1993 am Institut für Exp. und Klin. Pharmakologie und Toxikologie, Erlangen).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß der Kenntnisstand der Wissenschaft der ist, daß R-Enantiomere von 2-Arylpropionsäuren (mit Ausnahme des Flurbiprofen) therapeutisch unwirksam sind.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß entgegen dieser Kenntnis nicht nur das S(+)-Ketoprofen, sondern auch das R(−)-Ketoprofen in vivo eine analgetische Wirkung zeigte. Dieses unerwartete Ergebnis wurde durch Untersuchungen an Meerschweinchen und Springmäusen (Gerbils) belegt.

Mit Hilfe eines Schmerzmodells, das 1988 von Hargreaves (Hargreaves et al., A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia, Pain, 32 : 77—88, 1988) beschrieben wurde, wurde die analgetische Wirksamkeit der Ketoprofen-Enantiomere bestimmt. In diesen Versuchen war das R-Enantiomer entgegen der Erwartung analgetisch wirksam. Beide Enantiomere waren in der Lage, in einer Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht die Schmerzschwelle im Vergleich zu Kontrolltieren signifikant zu erhöhen (Tabelle 1). Diese Resultate wurden pharmakokinetisch überprüft und sind im Gegensatz zu anderen Species (Ratte, Maus) oder anderen Vertretern der 2-Arylpropionsäuren (Ibuprofen) den Enantiomeren des Ketoprofen eindeutig zuzuordnen, da sowohl nach R-Ketoprofen- als auch nach S-Ketoprofen-Applikation keine bzw. nur eine sehr geringe Inversion (< 6%, berechnet auf der Grundlage der Flächen unter der Konzentrationszeit-Kurve) in den

jeweiligen optischen Antipoden stattfindet.

Nach dem gegenwärtigen Wissensstand zum Wirkungsmechanismus von Arzneimitteln bei der erfolgreichen Bekämpfung von Schmerzen unterschiedlicher Genese muß wie folgt differenziert werden:

Bei Analgetika hat der rasche Wirkungseintritt einen herausragenden Stellenwert. Dieser setzt bei oralen, topischen und anderen nicht parenteralen Darreichungsformen zunächst eine beschleunigte Freisetzung sowie hinreichende, gute Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe voraus. Ferner blockieren solche Schmerzmittel, weil die Leitungen von Schmerzempfindungen über ein aus der Peripherie zum Zentralen Nervensystem (ZNS) auf steigendes Leitungssystem erfolgt, die auf verschiedenen Ebenen des ZNS vorhandenen Kontrollmechanismen, an denen Rezeptoren mit chiralen Strukturen beteiligt sind.

Ferner wird angenommen, daß die Hemmung der Prostaglandinsynthese das gemeinsame Merkmal des Wirkungsmechanismus bei Analgetika und Antiphlogistika ist (Vane, J.R., Nature 231 ff, 1971, Higgs, G.A., Brit. J. Clin. Pharmacol. 10, 233 ff, 1980). Somit ist diese Wirkung als Bindeglied zwischen der Schmerzlinderung und der Entzündungshemmung zu verstehen. Allerdings lassen sich nicht alle Effekte allein mit diesem Mechanismus erklären. So sind bei sauren Analgetika und/oder Antiphlogistika wie Ketoprofen auch neurophysiologische Effekte als Folge von Einlagerung solcher Wirkstoffe in Zellmembranen wahrscheinlich.

Prostaglandine werden zusammen mit anderen Mediatoren für die Entstehung der klassischen Entzündungssymptome (Rubor, Tumor, Calor, Dolor, Functio laesa) verantwortlich gemacht. Solche entzündlichen Veränderungen lassen sich durch entzündungshemmende Wirkstoffe abschwächen, wodurch der Patient gleichzeitig eine Schmerzlinderung erfährt. Dies ist derzeit das Hauptanwendungsgebiet der nichtsteroidalen Entzündungshemmer (Antiphlogistika). Von den Antiphlogistika können nur wenige Vertreter zu differenzierten oder reinen Schmerzbehandlungen eingesetzt werden. Dazu zählen z. B. Naproxen oder Ibuprofen, die auch bei Spasmen der glatten Muskulatur analgetisch wirksam sind. Die weitaus größere Zahl der NSAIDs ist wegen nicht ausreichender analgetischer Wirkung und wegen einer Reihe unerwünschter Wirkungen der antirheumatischen Therapie vorbehalten.

Die Erfindung hat sich nun die Aufgabe gestellt, gut einnehmbare oder problemlos parenteral verabreichbare Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, welche bei Schmerzen und/oder Entzündungen wirksam sind und eine möglichst niedrige Inzidenz von unerwünschten Wirkungen besitzen. Ferner sollen solche Arzneimittel einfach herstellbar sein, kontrolliert anfluten, sich durch gute Bioverfügbarkeit auszeichnen sowie bei Krankheiten mit unterschiedlichen Analgesie- und/oder Antiphlogese-Bedarf durch einfache Variation an die häufig vorkommenden Krankheitsbilder adaptieren lassen.

Diese Aufgabe läßt sich überraschenderweise durch die im Hauptanspruch wiedergegebenen Merkmale lösen. Durch die in den Unteransprüchen gekennzeichneten Merkmale wird diese Wirkung noch gesteigert.

Erfindungsgemäß werden daher entweder aus Ketoprofen-Razemat in an sich bekannter Weise die reinen Enantiomere durch Razematspaltung getrennt oder durch stereospezifische Synthese hergestellt. Die Enantiomere werden danach in einem für den jeweiligen Anwendungsfall angepaßten Verhältnis zusammen mit geeigneten pharmakologisch verträglichen Hilfs- und Trägerstoffen zu den erfindungsgemäßen Arzneimitteln verarbeitet.

Überraschenderweise zeigt sich, daß die erfindungsgemäß zuvor separierten und dann in gewünschtem Mischungsverhältnis in Fertigarzneimittel wieder zusammengeführten Enantiomeren eine wesentlich schnellere Wirkstoff-Freisetzung aufweisen als das Razemat. Für die therapeutische Anwendung ist dieser Befund bedeutsam, da die raschere Wirkstoff-Freisetzung auch eine entsprechende schnelle Anflutung des Wirkstoffs im Körper zur Folge hat, was gerade bei Schmerzmitteln außerordentlich wichtig ist.

Bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie z. B. Magen-Darm-Beschwerden, sind bei nichtsteroidalen Entzündungshemmern mit dem Wirkungsmechanismus weitgehend gekoppelt. Diese werden bei der Applikation bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises in der Medizin in Kauf genommen. Bei Patienten, die jedoch primär einer Schmerzlinderung bedürfen, soll die Quote unerwünschter Wirkungen minimal sein. Dies kann bei Ketoprofen-Applikation erfindungsgemäß dadurch erreicht werden, daß der Anteil an R(-)-Ketoprofen in der Enantiomerkombination erhöht wird bzw. das R(-)-Ketoprofen in reiner Form appliziert wird, da das R(-)-Ketoprofen einerseits, wie oben gesagt, eine starke schmerzlindernde Wirkung im Akutfall und andererseits auch eine geringgradige Toxizität auf den Gastrointestinaltrakt hat.

Arzneimittel mit Ketoprofen werden üblicherweise an Mensch und Tier in Form von Tabletten, Dragees oder Pulver, Granulat, Suppositorien sowie als sterile Lösung parenteral oder als nichtsterile Lösung oder Suspension oral verabreicht. Üblicherweise ist ein rascher Wirkungseintritt gewünscht, jedoch lassen sich auch Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung herstellen, durch die eine länger anhaltende Wirkung gewährleistet ist. Solche Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung sind vorzugsweise solche, welche erst im distalen Darmabschnitt wie im Colon, d. h. verzögert nach Einnahme, dann aber spontan, freigesetzt werden. Eine solche "evening before pill" kann der Patient mit rheumatischen Beschwerden wie Morgensteifigkeit am Abend einnehmen, und erfindungsgemäß am nächsten Morgen beschwerdefrei aufwachen. Die bekannten Rezepturen für razemisches Ketoprofen können ohne weiteres direkt auch für die erfindungsgemäße Enantiomeren-Mischung verwendet werden.

Bevorzugt wird insbesondere eine orale Verabreichung in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln oder Kaumasse, wobei die pulverförmigen Wirkstoffe in üblicher Weise mit geeigneter Teilchenverteilung mit den bekannten pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Trägerstoffen vermischt und zu Tabletten oder Dragees weiter verpreßt werden bzw. in Gelatine-Kapseln abgefüllt werden. Die Ketoprofen-Enantiomere sind in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln entweder in reiner Form oder mit einem Mischungsverhältnis von vorzugsweise 95 : 5 bis 5 : 95% enthalten, wobei der Wirkstoff je nach Darreichungsform 2 bis 60% der Rezeptur ausmacht. Aus der Herstellungsweise ergibt sich, daß die eingesetzten "reinen" Enantiomeren noch bis zu 2%, vorzugsweise 0,2 bis 1,0%, nicht abgetrenntes anderes Enantiomer enthalten.

Feste Darreichungsformen enthalten 20 bis 80% Füllstoffe. Als solche können unter anderem Stärke, Lactose, Glucose, Mannit, Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Cellulose und andere, für diesen Zweck in der Technik bekannte Produkte verwendet werden. Um die Freisetzungsgeschwindigkeit zu beschleunigen, wird der Rezeptur ein Sprengmittel in einer Menge von 2 bis 10% zugefügt. Als Sprengmittel haben sich insbesondere Carboxymethylstärke, Carboxymethylcellulose, Ac-di-sol, Kollidon CL und Kieselgel bewährt. Darüber hinaus kann die Rezeptur noch Gleitmittel in einer Menge von 0 bis 5% enthalten, wobei Talkum, Magnesium- oder Calciumstearat bzw. andere Hilfsstoffe mit Gleiteigenschaften dem Pulver zugesetzt werden, um die Verarbeitung zu erleichtern.

Die Pulver werden üblicherweise trocken gemischt und anschließend mit einem üblichen Bindemittel, beispielsweise Stärkekleister oder auch Wasser feucht granuliert und getrocknet. Das Granulat kann dann anschließend gegebenenfalls unter Zusatz von weiteren Gleitmitteln zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abgefüllt werden. Vorteilhaft ist es, die Tabletten anschließend mit einem Überzug zu versehen, wobei dieser Überzug zur Verbesserung der Applikationen noch Geschmacks- und Süßstoffe enthalten kann. Neben den in der pharmazeutischen Technik üblichen Überzugsmitteln (Zucker, wie Saccharose oder Lactose, verschiedene Cellulosetypen, wie Methylcellulose oder Celluloseacetatphthalat, Polyacrylat, Polymethacrylat oder Polyvinylacetatphthalat) kann vorzugsweise Carnaubawachs als Poliermittel verwendet werden.

Die Abfüllung in Kapseln kann entweder als Pulver, Granulat oder Pellets oder als Suspension in einem pflanzlichen Öl oder anderem pharmazeutisch verträglichen flüssigen Trägerstoff erfolgen. Die in Wasser relativ schwer löslichen Wirkstoffe können auch in Gegenwart eines geeigneten Suspensionsmittels wie Traganth, Methylcellulose etc. in Wasser suspendiert oder gelöst werden.

Bekannt ist auch der Einsatz der Ketoprofenwirkstoffe in Form von Suppositorien für die rektale oder vaginale Applikation, wobei neben dem Wirkstoff Fette oder Polyglykole als Trägerstoffe verwendet werden können, deren Schmelzpunkt entweder im Körpertemperaturbereich liegen, oder die sich nach der Applikation auflösen.

Die Lösungsgeschwindigkeit läßt sich weiterhin auch noch dadurch verbessern, daß statt des Ketoprofens dessen Salze eingesetzt werden. Alkali-, Erdalkali-, Ammonium- oder Aminosäuresalze, welche wasserlöslich sind, werden dabei bevorzugt. Komplexsalze mit basischen Aminosäuren können direkt eingesetzt werden, Mischsalze mit neutralen oder sauren Aminosäuren werden vorher in die Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze überführt. Die hergestellten Ketoprofensalze können dann in bekannter Weise, wie oben beschrieben, weiterverarbeitet werden. Vorzugsweise werden die Ketoprofensalze indirekt hergestellt, indem man die zur Salzbildung benötigten Basen der zur Granulierung dienenden Bindemittellösung zufügt, so daß sich die entsprechenden Salze während des Granulierungsprozesses bilden.

Zur Schmerzbehandlung mit den erfindungsgemäßen ketoprofenhaltigen Arzneimitteln sind ca. 0,25 bis 3 mg Wirkstoff pro kg KG erforderlich, welche beispielsweise in 2 bis 5 Portionen verteilt über den Tag eingenommen werden. Die Einzeldosis sollte daher zwischen 10 und 100 mg Wirkstoff enthalten.

Pharmakologische Versuche

1. Analgetische Wirksamkeit der Ketoprofen-Enantiomere bei Meerschweinchen (Hargreaves et al., Pain, 32 : 77—88, 1988)

Männliche Meerschweinchen (Pirbright White, Savo, Kisslegg) mit einem Körpergewicht von 250—300 g erhielten pro Gruppe ($n = 8$) entweder 30 mg/kg Körpergewicht S(+)- oder 30 mg/kg Körpergewicht R(-)-Ketoprofen oder nur das Vehikel intraperitoneal appliziert. Bereits 2 Stunden vor Ketoprofen-Applikation erhielten die Tiere eine subplantare Injektion von Carrageenin (definierte Konzentration) in die rechte Hinterpfote. Die Schmerzschwelle wurde mit Hilfe eines thermischen Reizes bestimmt. Als Maß für die Schmerzschwelle wird die Zeit bis zum Auftreten des Beugereflexes, also bis zum Wegziehen der Pfote, definiert. Die Zeit, die zwischen Reiz und Reizantwort vergeht, wird als Latenzzeit definiert. Eine Verkürzung der Latenzzeit gilt als Ausdruck einer gesenkten Schmerzschwelle und entspricht einer Hyperalgesie.

Ausgangswerte wurden bereits kurz vor Carrageenin-Injektion bestimmt. Messungen erfolgten jeweils 1, 2, 3, 4 und 5 Stunden nach Ketoprofen-Applikation.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

2. Analgetische Wirksamkeit der Ketoprofen-Enantiomere bei Springmäusen (Gerbils)

Mit Hilfe eines Tieraktivitäts-Meßsystems wurde nach Injektion von Formalin in die rechte Hinterpfote der Anteil des lokomotorisch zurückgelegten Weges und die Anzahl der Aufrichtungen der Tiere pro Minute gemessen. Es zeigte sich, daß die Bewegungsaktivität der Tiere nach Injektion von Formalin signifikant abnahm. Sowohl nach Gabe von S- als auch von R-Ketoprofen konnte eine Zunahme der zurückgelegten Wegstrecke erzielt werden. Da die Bewegungseinschränkung nach Formalininjektion durch eine Schmerzschohnhaltung zustandekommt, zeigt nicht nur das S-Enantiomer eine analgetische Wirkung, sondern überraschenderweise auch das R-Ketoprofen. Diese Resultate wurden pharmakokinetisch überprüft und sind im Gegensatz zu anderen Spezies (Ratte, Maus) oder anderen Vertretern der Arylpropionsäuren (Ibuprofen) den Enantiomeren des Ketoprofens eindeutig zuzuordnen, da sowohl nach S-Ketoprofen als auch nach R-Ketoprofen-Applikation keine bzw. nur eine geringe Inversion in den jeweiligen optischen Antipoden stattfand. Die Enantiomere von Ketoprofen wurden in einer Dosierung von jeweils 15 mg/kg KG appliziert. Die durch Formalininjektion induzierte nozizeptive Hemmung der Laufstrecke und Aufrichtung der Tiere wird durch R- und S-Ketoprofen reduziert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 1

Analgetische Wirkung der Ketoprofen Enantiomere bei Meerschweinchen. Die Enantiomere wurden intraperitoneal in einer Dosierung von 30 mg/kg KG appliziert. Eine Erhöhung der Latenzzeit im Vergleich zur Kontrollgruppe entspricht einer analgetischen Wirkung. Die Werte stellen Mittelwerte \pm SEM von jeweils 8 Tieren pro Gruppe dar.

KONTROLLGRUPPE:

	<u>vorher</u>	<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>3 h</u>	<u>4 h</u>	<u>5 h</u>
Latenzzeit (s)	5.5 \pm 0.7	2.1 \pm 0.4	1.2 \pm 0.1	1.9 \pm 0.4	2.4 \pm 0.5	2.4 \pm 0.4

S-KETOPROFEN GRUPPE:

	<u>vorher</u>	<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>3 h</u>	<u>4 h</u>	<u>5 h</u>
Latenzzeit (s)	6.5 \pm 0.6	5.5 \pm 0.7**	4.3 \pm 0.6**	3.2 \pm 0.4	3.4 \pm 0.4	2.8 \pm 0.4
Anstieg der Schmerzschwelle (%)	—	71	54.2	20.2	12.6	—

R-KETOPROFEN GRUPPE:

	<u>vorher</u>	<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>3 h</u>	<u>4 h</u>	<u>5 h</u>
Latenzzeit (s)	6.3 \pm 0.7	4.8 \pm 0.8**	3.3 \pm 0.6**	2.5 \pm 0.4	2.9 \pm 0.4	2.7 \pm 0.4
Anstieg der Schmerzschwelle (%)	—	61.5	39.1	—	—	—

** : $p < 0.01$ im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Tabelle 2

Bewegungsaktivität nach Formalininjektion in die rechte Hinterpfote bei Springmäusen (Gerbils), Mittelwerte (Standardabweichung)

Gruppe	Anzahl der Tiere n	Weg (cm / min)	Aufrichten (Anzahl / min)
Kontrolle	10	197 (73)	4.94 (1.1)
Kontr. + Formalin	6	101 (21)	0.16 (0.1)
Formalin/R-Keto.	5	115 (10)*	0.60 (0.4)*
Formalin/S-Keto	5	137 (18)*	1.21 (0.6)*

*: $p < 0.05$ verglichen mit Kontrolle + Formalin

Arzneimittelzusammensetzungen

Tabletten

Eintausend Tabletten mit jeweils einem Gehalt von 100 mg Ketoprofen als Pseudorazemat werden wie folgt hergestellt:

R(—)-Ketoprofen (99% opt. Reinheit)	50 g
S(+)-Ketoprofen (99% opt. Reinheit)	50 g
Laktose	75 g
Maisstärke	50 g
Magnesiumstearat	4 g
Siliziumdioxid	5 g

Die Enantiomeren werden fein gemahlen (Luftstrahl-Mühle), mit den Hilfsstoffen gemischt und vorkompriert. Daraus wird in bekannter Weise ein Granulat hergestellt, welches zu Tabletten von ca. 235 mg verpreßt wird.

In Anlehnung an diese Herstellungsvorschrift können auch Tabletten mit anderen Enantiomer-Anteilen pro Tablette im beanspruchten Verhältnis hergestellt werden. Ferner lassen sich auf der Basis dieser Zusammensetzung auch Tabletten mit beispielsweise einem Gesamtwirkstoffanteil von 25 oder 50 mg produzieren.

Injektionslösung

Eine sterile wäßrige Lösung für die parenterale Applikation, die pro Liter 350 mg des Enantiomeren-Gemisches enthält, wird beispielhaft als Natriumsalz wie folgt hergestellt:

R(-)-Ketoprofen-Natriumsalz *)	300 mg
Wasser p.i.; q.s.	1000 mg

*) 99,0 % Reinheit

Anstelle der Natriumsalze können auch andere Salze, die nach Neutralisation der enantiomerreinen Wirkstoffe mit beispielsweise Ammoniak, Aminosäuren wie Lysin etc. erhalten und unter Berücksichtigung der jeweiligen Äquivalentgewichte eingesetzt werden. Die Lösungen werden in sterile Behältnisse filtriert und verschlossen.

Gelatine-Kapseln

Etwa 1000 Hartgelatine-Kapseln mit 50 mg R(—)-Ketoprofen für die orale Verabreichung werden wie folgt hergestellt:

R(–)-Ketoprofen (99,0% Reinheit)	50 g	
S(+)-Ketoprofen	100 g	
Laktose	20 g	
Maisstärke	20 g	
Talkum	20 g	5
Magnesiumstearat	2 g	

Das fein gemahlene R(–)-Ketoprofen wird mit den anderen Ingredientien homogen gemischt und in bekannter Weise in Kapseln abgefüllt. Analog können Kapseln mit 25, 75 oder 100 mg R(–)-Ketoprofen, aber auch mit Ketoprofen-Enantiomere-Gemischen im beanspruchten Verhältnis hergestellt werden. 10

Suspension zur oralen Einnahme

Um 1000 ml einer wäßrigen Suspension herzustellen, wobei eine orale Dosiseneinheit (1 Teelöffel = 5 ml) 5 mg R(–) sowie 95 mg S(+)-Ketoprofen als Aluminium-Salze enthält, wird von folgender Zusammensetzung ausgegangen: 15

R(–)-Ketoprofen (99% Reinheit)	1 g	
S(+)-Ketoprofen (99% Reinheit)	19 g	20
Zitronensäure	2 g	
Benzoessäure	1 g	
Zucker	700 g	
Tragant	5 g	
Zitronenöl	2 g	25
Wasser, entsalzen: q.s.	1000 ml	

Zunächst werden Zitronensäure, Benzoessäure, Zucker, Tragant und Zitronenöl mit soviel Wasser suspendiert, damit etwa 800 bis 900 ml Suspension anfallen. Danach werden die mikronisierten Ketoprofen-Enantiomeren homogen eingerührt sowie auf 1000 ml Wasser aufgefüllt. 30

Suppositorien

Ein Suppositorium, das als Wirkstoffe 10 bis 100 mg des Enantiomeren-Gemisches enthalten kann und ca. 2 g wiegt, ist wie folgt zusammengesetzt: 35

R(–)-Ketoprofen (99% Reinheit)	90 mg	
S(+)-Ketoprofen (99% Reinheit)	10 mg	
Hartfett	1890 mg	40
Tocopherol	10 mg	

Falls der/die Wirkstoffanteil(e) reduziert wird/werden, ist im selben Ausmaß der Hartfettanteil zu erhöhen. 45

Creme

Die Herstellung einer Creme mit 4% Ketoprofen-Enantiomeren erfolgt in an sich bekannter Weise, wobei folgende Komponenten eine typische Rezeptur ergeben: 50

R(–)-Ketoprofen	4,0 g	
Triglyzeride, mittelkettig	35,0 g	
Glyzerinmonostearat-Polyoxyethylenstearat-Gemisch	6,0 g	
Polyoxyethylen-Fettsäureester	4,0 g	
1,2-Propandiol	4,0 g	55
4-Hydroxybenzoessäuremethylester-Natrium	0,1 g	
Xanthan-Gummi	0,2 g	
Wasser, entsalzen: q.s.	100,0 g	

In der auf ca. 60°C erwärmten öligen Phase werden die Wirkstoffe gelöst; die ebenfalls vorerwärmte wäßrige Phase wird danach eingerührt und bis zur Abkühlung gleichmäßig weitergerührt. Ein Strang von ca. 2,5 cm enthält etwa 100 mg des Wirkstoff-Gemisches. 60

Filmtablette

Ketoprofen-Tablettenrezeptur

38,5 kg Ketoprofen-Lysinat wurden trocken mit 7,5 kg mikrokrist. Cellulose gemischt, mit 3 kg Gelatine (10%-ig in Wasser) granuliert und getrocknet, mit 0,5 kg Mg-stearat, 1 kg Talcum und 2 kg Na-carboxymethylcellulose vermischt und zu runden Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm und einem Gewicht (Restfeuchte: 0,8—1,5%) von 260 mg verpreßt. Die fertigen Tabletten werden mit einem Lacküberzug aus einer Lösung aus 0,7% Glycerin, 4% Methylcellulose, 0,7% Polyglycol 6000, 58% Wasser und 36,6% Aceton überzogen und getrocknet.

Eingesetzt wurde dabei:

R(−)-Ketoprofen im wesentlichen frei von S(+)-Ketoprofen,
S(+)-Ketoprofen im wesentlichen frei von R(−)-Ketoprofen und
ein Pseudorazemat aus 50% S(+)- und 50% R(−)-Ketoprofen.

Patentansprüche

1. Arzneimittel zur Behandlung von schmerzhaften und/oder entzündlichen Erkrankungen mit Ketoprofen, kombiniert mit üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß die zuvor separierten Enantiomere des Ketopropens allein oder als wieder zusammengefügte Mischung verwendet werden, wobei zur Behandlung von Schmerzzuständen 50—100% R-Ketoprofen und zur Behandlung von Entzündungen 50—100% S(+)-Ketopropfen enthalten ist.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Enantiomeren als Mischung im Verhältnis 95 : 5% bis 5 : 95% vorliegen.
3. Arzneimittel nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Enantiomeren eine optische Reinheit von über 98,0%, vorzugsweise 99,8—99,0% aufweisen.
4. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß zur Behandlung von Schmerzzuständen 60—95% R-Ketoprofen und zur Behandlung von Entzündungen 60—95%, S(+)-Ketopropfen enthalten ist.
5. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als Alkali-, Erdalkali-, Ammonium- oder Aminosäuresalz, vorzugsweise als Lysinat, enthalten ist.
6. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung retardierend wirkende Zusätze oder Überzüge enthält.